

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. Januar 2006 (26.01.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/008141 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07H 15/203**,
A61K 31/706, A61P 7/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/007867

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Juli 2005 (19.07.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 034 913.4 19. Juli 2004 (19.07.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MORPHOCHEM AKTIENGESELLSCHAFT
FÜR KOMBINATORISCHE CHEMIE** [DE/DE];
Gmunder Str. 37-37a, 81379 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FUCHS, Thilo**
[DE/DE]; Hellerholz 3, 82061 Neuried (DE). **ECKL,**
Robert [DE/DE]; Richard-Riemerschmid-Allee 67/1,
82141 München (DE).

(74) Anwälte: **FORSTMAYER, Dietmar** usw.; Boeters &
Lieck, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

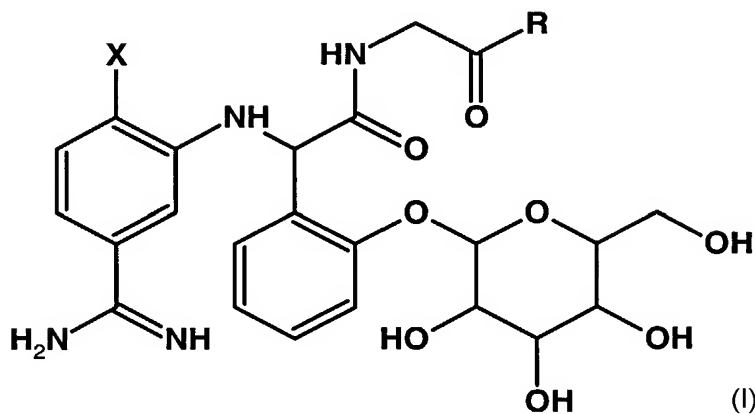
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS THAT INHIBIT FACTOR XA ACTIVITY

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN, DIE FAKTOR XA-AKTIVITÄT INHIBIEREN



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts, solvates, hydrates or pharmaceutically acceptable formulations thereof. These compounds can be used for inhibiting factor Xa and for preventing and/or treating thrombolytic diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), oder pharmazeutisch akzeptable Salze, Solvate, Hydrate oder pharmazeutisch akzeptable Formulierungen derselben. Diese Verbindungen können zur Hemmung von Faktor Xa und zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thrombolytischen Erkrankungen verwendet werden.

WO 2006/008141 A1

Neue Verbindungen, die Faktor Xa-Aktivität inhibieren

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen mit blutgerinnungshemmender Wirkung (sogenannte Antikoagulantien) sowie ihre pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese als Wirkstoff enthalten, Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen, Salze und Zusammensetzungen sowie deren Verwendung zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen. Diese Verbindungen, Salze und Zusammensetzungen stellen sehr wirksame Faktor Xa-Inhibitoren dar. Die vorliegende Erfindung betrifft auch Pro-Drugs, optisch aktive Formen, Racemate und Diastereomere dieser Verbindungen und Salze.

Thromboembolytische Erkrankungen beruhen auf einer erhöhten Blutgerinnungsneigung bei Personen mit Risikofaktoren, wie z.B. größeren Operationen, längerer Immobilisierung, Knochenbrüchen der unteren Extremitäten, Fettleibigkeit, Blutfett-Stoffwechselstörungen, Infektionen mit gramnegativen Organismen, Krebs und höherem Alter.

Venöse Thrombosen können dazu führen, daß das von der betroffenen Vene entsorgte Gewebe ein Ödem oder eine Entzündung entwickelt. Thrombose einer tieferliegenden Vene (sogenannte "Deep Vein Thrombosis") kann zu schwerwiegenden Komplikationen wie z.B. Lungenembolie führen. Arterielle Thrombose kann zur ischämischen Nekrose des von der betroffenen Arterie versorgten Gewebes führen, wie z.B. zu myokardialen Infarkt im Falle einer betroffenen Herzkranzarterie. Weitere thromboembolytische Erkrankungen sind z.B. Arteriosklerose, Apoplexie (Schlaganfall), Angina pectoris, Claudicatio intermittens.

Unter normalen physiologischen Bedingungen schützt die natürliche Blutgerinnung vor größerem Blutverlust aus einem beschädigten Blutgefäß. Bei der Blutgerinnung erfolgt eine Umwandlung des flüssigen Blutes in den Blutkuchen, eine
5 gallertartige Masse, die die Abdichtung verletzter Blutgefäße durch Pfropfbildung bewirkt. Dabei erfolgt die Umwandlung des im Plasma vorhandenen löslichen Fibrinogens in den faserig-gallertartigen Gerinnungsstoff, das Fibrin, in einem mehrstufigen Prozeß, der sogenannten Blutgerinnungs-
10 kaskade.

Man unterscheidet zwischen zwei verschiedenen Wegen der Aktivierung der Blutgerinnung. Der intrinsische Blutgerinnungsweg wird eingeleitet, wenn Blut mit unphysiologischen
15 Oberflächen in Berührung kommt. Der extrinsische Blutgerinnungsweg wird durch die Verletzung von Blutgefäßen eingeleitet. Beide Blutgerinnungswege münden in einem gemeinsamen Weg, in dem der Blutgerinnungsfaktor X, eine Serin-Proteinase, in seine aktive Form (Faktor Xa) überführt wird.
20 Faktor Xa bewirkt zusammen mit Faktor Va und Ca^{2+} im sogenannten Prothrombinasekomplex, daß Prothrombin in Thrombin überführt wird, welches seinerseits durch Abspaltung von Peptiden aus Fibrinogen Fibrin-Monomere freisetzt, die in der Lage sind, zu Fibrinfasern zu
25 koagulieren. Durch den Faktor XIII kommt es schließlich zur Quervernetzung und somit Stabilisierung der Fibrinfasern.

Antikoagulantien kommen sowohl zur Vorbeugung als auch zur Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen zum Ein-
30 satz. Man unterscheidet bei den Antikoagulantien im engeren Sinne das sofort wirksame Heparin, welches direkt bestimmte Faktoren der Blutgerinnung hemmt, von den Vitamin K-Antagonisten (z.B. Cumarin-Derivate). Letztere hemmen die von der Anwesenheit von Vitamin K abhängige Produktion bestimmter
35 Gerinnungsfaktoren in der Leber und setzen mit ihrer Wir-

kung erst langsam ein. Weitere gerinnungshemmende Mittel sind die Fibrinolytika, die eine direkte oder indirekte Aktivierung des fibrinolytischen Systems hervorrufen, und Thrombozyten-Aggregationshemmer wie z.B. Acetylsalicylsäure. Ein seltener eingesetztes Verfahren ist die Senkung des Fibrinogenspiegels im Blut durch das Enzym Ancrod. Das Ziel der Anwendung gerinnungshemmender Mittel ist, die Entstehung eines gefäßverschließenden Blutgerinnsels zu verhindern oder auch es nach seiner Bildung wieder aufzulösen.

10

Die oben genannten Antikoagulantien im engeren Sinne, d.h. Heparin und Vitamin K-Antagonisten, weisen Nachteile auf. Beim Heparin unterscheidet man unfraktioniertes Heparin (UFH) und Heparin mit niedrigem Molekulargewicht (LMWH). Nachteilig bei UFH ist die Tatsache, daß es in der Regel intravenös verabreicht werden muß, eine variierende blutgerinnungshemmende Wirkung aufweist und somit häufige Überwachungen des Patienten und Dosisanpassungen erforderlich macht. LMWH kann zwar in konstanter, unüberwachter Dosierung subkutan zum Einsatz kommen, weist aber aufgrund seiner geringen Kettenlänge eine gegenüber UFH stark verringerte Wirkung auf.

15

20

25

Die Vitamin K-Antagonisten wie z.B. Warfarin zeigen - vermutlich genetisch bedingt - eine von Patient zu Patient unterschiedliche Wirksamkeit. Neben dem oben erwähnten langsamen Einsetzen der Wirkung ist dies mit dem Nachteil verbunden, daß die Patienten überwacht werden müssen und eine individuelle Dosisanpassung erforderlich ist.

30

35

Weitere bekannte Antikoagulantien gehören der Gruppe der Thrombin-Inhibitoren an. Aktuelle Übersichten der einschlägigen Forschungstätigkeiten auf diesem Gebiet finden sich z.B. bei Jules A. Shafer, Current Opinion in Chemical Biology, 1988, 2: 458-485, Joseph P. Vacca, Current Opinion

in Chemical Biology, 2000, 4: 394-400 sowie Fahad Al-Obeidi und James A. Ostrem, DDT, Bd. 3, Nr. 5, Mai 1998: 223-231.

Ein entscheidender Nachteil der Thrombin-Inhibitoren besteht darin, daß zur Erzielung der gewünschten Wirkung eine derartig starke Unterdrückung der Thrombin-Aktivität *in vivo* erforderlich ist, daß sich die Blutungsneigung erhöhen kann, was die Dosierung erschwert.

Demgegenüber bewirken Faktor Xa-Inhibitoren eine Unterdrückung der Neubildung von Thrombin aus Prothrombin, während sie eine vorhandene Thrombin-Aktivität, die für eine primäre Hämostase erforderlich ist, nicht beeinträchtigen.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Bereitstellung neuer Verbindungen mit nützlichen Eigenschaften, insbesondere blutgerinnungshemmender Wirkung.

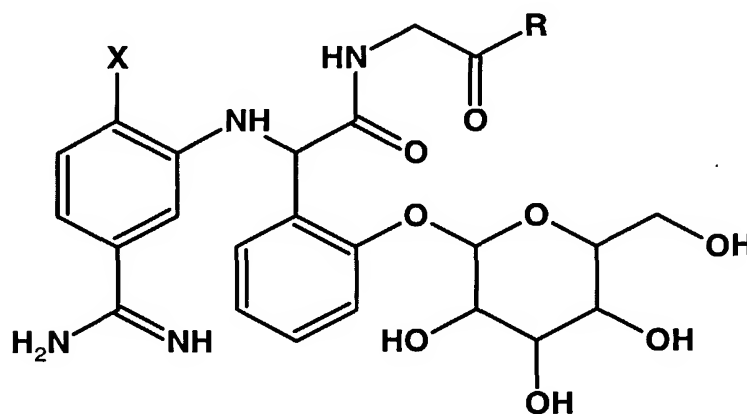
Genauer gesagt bestand die Aufgabe in der Bereitstellung neuer Faktor Xa-Inhibitoren mit verbesserter Wirksamkeit, verringerter Nebenwirkung und/oder erhöhter Selektivität. Zudem sollten geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen bereitgestellt werden. Diese Verbindungen bzw. Zusammensetzungen sollten bevorzugt parenteral oder oral, insbesondere oral verabreichbar sein.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand in der Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung dieser neuen Verbindungen.

Des weiteren sollten diese neuen Verbindungen zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen geeignet sein.

Die vorliegende Erfindung beschreibt blutgerinnungshemmende Verbindungen, deren pharmakologisch akzeptable Salze bzw. Solvate und Hydrate und Formulierungen, die eine hohe Aktivität und Selektivität aufweisen und die insbesondere oral verabreicht werden können. Die vorliegende Erfindung be-
5 trifft des weiteren Pro-Drugs, optisch aktive Formen, Racemate und Diastereomeren dieser Verbindungen und Salze. Die besagten Verbindungen und Salze können auch ihrerseits Pro-Drugs sein, die erst durch Metabolisierung aktiviert werden. Ebenfalls beschrieben werden pharmazeutische Zusammen-
10 setzungen, die die besagten Verbindungen bzw. Salze etc. als Wirkstoff enthalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Verbindung
15 der allgemeinen Formel (I):



(I)

worin

20

X ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C₁, C₂, C₃ oder C₄-Alkyloxygruppe oder ein Fluoratom ist und

R ein gegebenenfalls substituierter Heterocycloalkylrest
25 mit 5, 6 oder 7 Ringatomen ist,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

- 5 Die nachfolgenden Definitionen beziehen sich auf die gesamte Beschreibung und insbesondere auf die Ansprüche:

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die
10 bevorzugt 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl oder die n-Butylgruppe.

Des weiteren bezieht sich der Begriff Alkyl auf Gruppen,
15 bei der ein, zwei, drei oder mehrere Wasserstoffatome durch ein Halogenatom (bevorzugt F oder Cl) ersetzt sind wie z.B. die 2,2,2-Trichlorethyl- oder die Trifluormethylgruppe.

Der Ausdruck Heterocycloalkylrest mit 5, 6 oder 7
20 Ringatomen bezieht sich auf eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe, in der ein, zwei oder drei (bevorzugt 2) Ring-Kohlenstoffatome unabhängig voneinander durch ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom (bevorzugt ein Stickstoffatom) ersetzt sind. Der Ausdruck
25 Heterocycloalkylrest bezieht sich weiterhin auf entsprechende Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Piperidyl-,
30 Morpholinyl- oder die Piperazinyl-Gruppe.

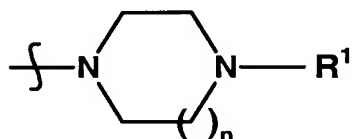
Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiert" bezieht sich auf Gruppen, in denen ein, zwei oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH,
35 =S, SO₂NH₂, NH₂, =NH, -C(=NH)NH₂ oder NO₂-Gruppen ersetzt

sind. Dieser Ausdruck bezieht sich weiterhin auf Gruppen, in denen ein, zwei oder mehrere Wasserstoffatome unabhängig voneinander durch C₁-C₄ Alkylgruppen ersetzt sind, wobei die C₁-C₄ Alkylgruppen gegebenenfalls durch OH, =O, SH, =S, SO₂NH₂, NH₂, =NH, -C(=NH)NH₂ oder NO₂-Gruppen substituiert sein können.

Bevorzugt ist X ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe (insbesondere ein Wasserstoffatom).

10

Weiter bevorzugt ist R eine Gruppe der Formel:



wobei n gleich 0, 1 oder 2 (insbesondere 1) ist und R¹ eine C₁, C₂, C₃ oder C₄ Alkylgruppe (insbesondere eine CH₃ oder eine CF₃ Gruppe) ist.

15

Besonders bevorzugt ist R eine cyclische Gruppe der Formel -N(CH₂CH₂)₂NCH₃ (N-Methylpiperazinyll- bzw. 4-Methylpiperazinyllgruppe).

20

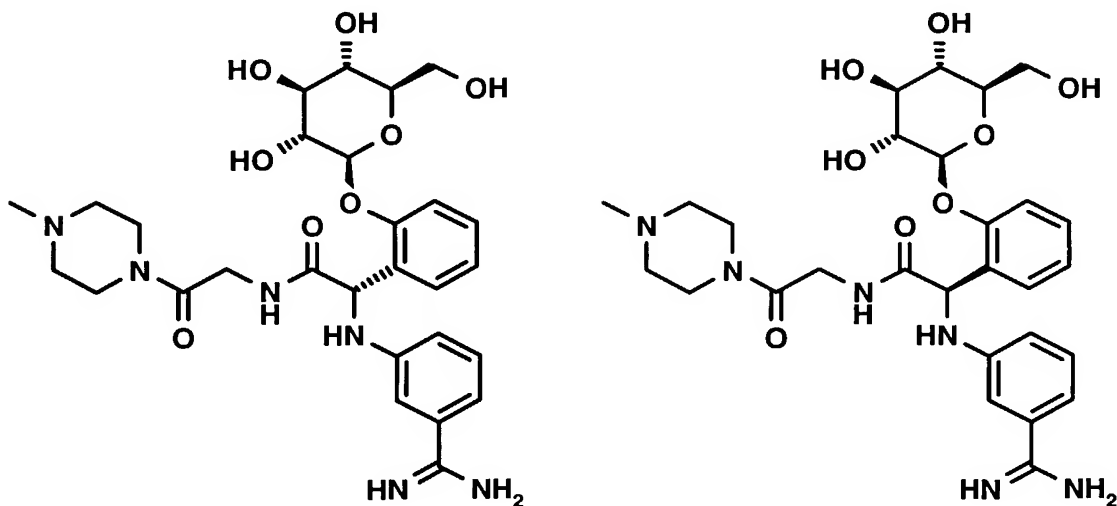
Weiter bevorzugt entspricht die Stereochemie der 3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy-Gruppe der von β-D-Glucose.

Wiederum bevorzugt ist folgende Verbindung: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid; insbesondere entspricht dabei die Stereochemie der 3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy-Gruppe der von β-D-Glucose oder von α-D-Glucose und weiter bevorzugt weist

30

die Stereochemie an der Phenylglycineinheit (S)-Konfiguration auf.

Besonders bevorzugt weist die Verbindung der Formel (I)
5 eine der folgenden Strukturen auf:



Verbindungen der Formel (I) enthalten aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren. Die
10 vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) oder umfasst.

15

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure; oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Ameisensäure,
20 Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure.

Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

Die Pro-Drugs (z.B. R. B. Silverman, Medizinische Chemie, VCH Weinheim, 1995, Kapitel 8, S. 361ff), die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Hydroxy-, Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Methoxy-, Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe; insbesondere an der Amidinogruppe.

Die hier beschriebenen Verbindungen der Formeln (I) können analog zu den in WO0216312 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Bei den auf diese Weise erhaltenen Verbindungen wurde gefunden, daß sowohl die Verbindungen der Formel (I) mit (R)-Konfiguration an der Phenylglycineinheit als auch die entsprechenden (S)-konfigurierten Verbindungen sehr wirksame Faktor Xa-Inhibitoren sind, wobei die (S)-konfigurierten Verbindungen bei gleicher Substitution etwas bessere inhibitorische Eigenschaften besitzen. Bevorzugt werden erfindungsgemäß also Verbindungen der Formel (I) mit (S)-Konfiguration an der Phenylglycineinheit, wobei auch Verbindungen mit (R)-Konfiguration, sowie Gemische in jedem Mischungsverhältnis,

sehr gute inhibitorische Eigenschaften besitzen und ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung sind.

3-Aminobenzamidin ist kommerziell erhältlich; 3-Amino-4-
5 hydroxybenzamidin kann aus kommerziell erhältlichem 4-Hydroxy-3-nitrobenzonitril über eine Pinner Reaktion (A. Pinner, F. Klein, Ber. 10, 1889 (1877); 11, 4, 1475 (1878); 16, 352, 1643 (1883)) zu 4-Hydroxy-3-nitro-benzamidin und anschliessender Reduktion mit H_2 -Pd/C hergestellt werden.
10 Analog können auch weitere Benzamidine hergestellt werden.

Glycosylierte Arylverbindungen (z.B. glycosylierte Benzaldehyde) können z.B. nach den in Kleine et al. Carbohydrate Research 1985, 142, 333-337 und Brewster et
15 al. Tetrahedron Letters 1979, 5051-5054 beschriebenen Verfahren hergestellt werden; Helicin (Salicylaldehyd- β -D-glucosid) ist kommerziell erhältlich.

Alle Startmaterialien, für die keine Synthese angegeben
20 ist, sind kommerziell erhältlich. z. B. bei Acros, Aldrich, Fluka, Lancaster oder Merck.

Eine Verbindung oder pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann zur Hemmung von Faktor Xa-Akti-
25 vität, zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen, arterieller Restenose, Blutvergiftung, Krebs, akuten Entzündungen oder sonstigen Erkrankungen, die durch Faktor Xa-Aktivität vermittelt werden, und insbesondere von venösen Thrombosen, Ödemen
30 oder Entzündungen, von "Deep Vein Thrombosis", Lungenembolien, thromboembolytischen Komplikationen nach größeren Operationen, bei der Gefäßchirurgie, längerer Immobilisierung, Knochenbrüchen der unteren Extremitäten etc., von arteriellen Thrombosen, insbesondere der Herzkranzgefäße
35 bei myokardialen Infarkt sowie Arteriosklerose, Apoplexie,

Angina pectoris, Claudicatio intermittens verwendet werden, um nur einige Indikationen zu nennen.

Allgemein sollen, wie eingangs erwähnt wurde, die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eine möglichst hohe Inhibierungswirkung gegenüber Faktor Xa bei möglichst hoher Selektivität aufweisen. Die Selektivität wurde im vorliegenden Fall durch Vergleich der Inhibierungswirkung gegenüber Faktor Xa sowie Tryptase, Trypsin, Plasmin, Thrombin und weiteren Serin-Proteinasen bestimmt. Des weiteren sind die vorliegenden/erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren weiterer Enzyme der Blutgerinnungskaskade (extrinsisch und intrinsisch) wie z.B. Faktor II, Faktor VII, Faktor VIIa, Faktor IX, Faktor IXa und Faktor X von Interesse.

Wie oben erwähnt, liegt die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Die Verabreichung kann z.B. auf einem der folgenden Wege erfolgen: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten,

Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Sili-
cagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können andere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Vorbeugung und/oder Behandlung von thromboembolytischen Erkrankungen eingesetzt werden wie z.B. Warfarin etc.

Zur Vorbeugung und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 0.1 µg bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag geeignet, wobei eine

bevorzugte Dosis 0.1 bis 4 mg/kg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen.

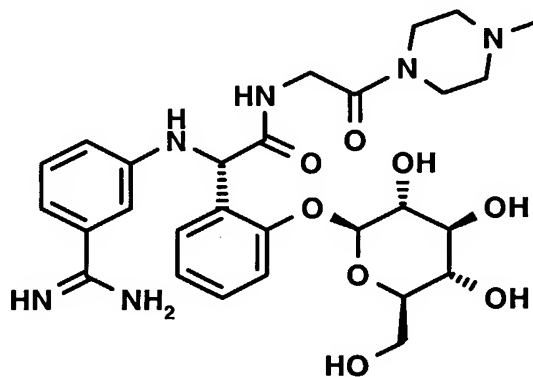
- 5 Die tägliche Dosis kann beispielsweise in 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen verabreicht werden. Auch ist es möglich, die Dosis z.B. für eine Woche als Einzeldosis zu verabreichen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung verdeutlichen. Die Stereochemie von 3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy entspricht der von β -D-Glucose.

Beispiele

15

Beispiel 1: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid



20

3-Aminobenzamidin-dihydrochlorid (6.243 g, 30 mmol) wird in einem Kolben eingewogen und parallel in drei Bechergläsern Helicin (8.528 g, 30 mmol), Toluol-4-sulfonsäure-monohydrat (5.707 g, 30 mmol) und 2-Isocyano-1-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethanon (5.016 g, 30 mmol). Anschließend gibt man 120 ml Acetonitril:Wasser (1:1) in den Kolben. Unter Rühren werden nun nacheinander das Helicin und das Toluol-4-

25

sulfonsäure-monohydrat bei Raumtemperatur spatelweise über einen Zeitraum von 30 Minuten eingetragen. Parallel dazu wird 2-Isocyano-1-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethanon in 100 ml Acetonitril:Wasser (1:1) gelöst und in einen Tropftrichter (nachspülen mit 20 ml Acetonitril:Wasser [1:1]) überführt. Nachdem Helicin, 3-Aminobenzamidin-dihydrochlorid und Toluol-4-sulfonsäure-monohydrat 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurden, kühlt man die gelbe Lösung auf 0 °C ab und tropft nun unter kräftigem Rühren die 2-Isocyano-1-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethanon-Lösung bei 0 °C zu. Der Zutropfvorgang ist nach zwei Stunden abgeschlossen. Man läßt weitere zwei Stunden bei 0 °C rühren (insgesamt vier Stunden). Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Mittels HPLC wird der Rückstand gereinigt und die Diastereomere getrennt.

$C_{28}H_{38}N_6O_8$ (586.65)

MS (ESI): 587 [M+H]

20

Allgemeine Herstellungsvorschrift fuer die verwendeten Isocyanoacetamide aus sekundären Aminen (vgl. K. Matsumoto et al., Synthesis, 1997, 249-250):

Das sekundäre Amin (1 mmol) wird in einem Einhals-Kolben entweder ohne Lösungsmittel oder in einem Lösungsmittel wie Methanol, Dichlormethan oder Dimethylformamid vorgelegt. Isocyanoessigsäuremethylester (1 mmol) wird über einen Tropftrichter zügig zugetropft. Die Lösung wird für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

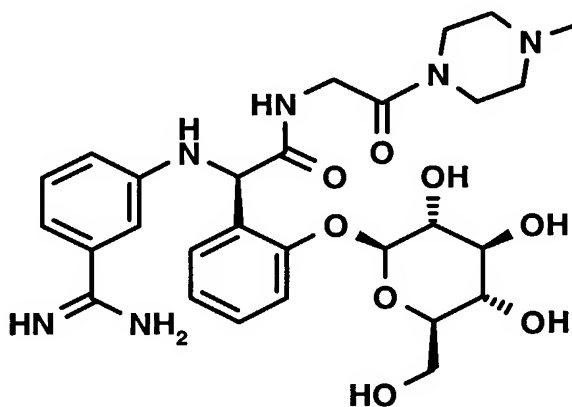
Die Lösung ist entweder nach dieser Zeit bereits vollständig kristallisiert, oder die Kristallisation erfolgt nach dem Versetzen mit Ether und Aufbewahren im Tiefkühlschrank über Nacht. Der gebildete Feststoff wird mit einem Spatel sorgfältig zerkleinert und in Diethylether

suspendiert. Anschließend wird der Feststoff abgesaugt und mehrmals mit Diethylether gewaschen.

In Beispiel 1 wurde für das Isonitril als Aminkomponente
5 N-Methylpiperazin verwendet.

Beispiel 2: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-(4-methyl-
piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-
hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

10



Synthese siehe Beispiel 1.

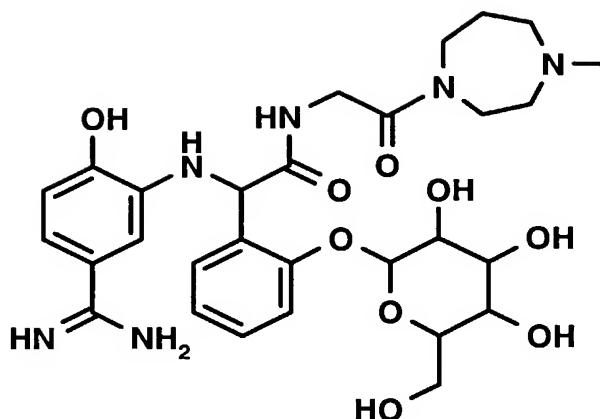
15

$C_{28}H_{38}N_6O_8$ (586.65)

MS (ESI): 587 [M+H]

20

Beispiel 3: 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenylamino)-N-[2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid



Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1, als
 Startmaterialien wurden 4-Hydroxy-3-aminobenzamidin-
 5 dihydrochlorid und 2-Isocyano-1-(4-methyl-[1,4]-diazepan-1-
 yl)-ethanon verwendet. Für das Isonitril wurde als
 Aminkomponente 1-Methyl-[1,4]diazepan verwendet.

$C_{29}H_{40}N_6O_9$ (616.68)

10 MS (ESI): 617.2 [M+H]

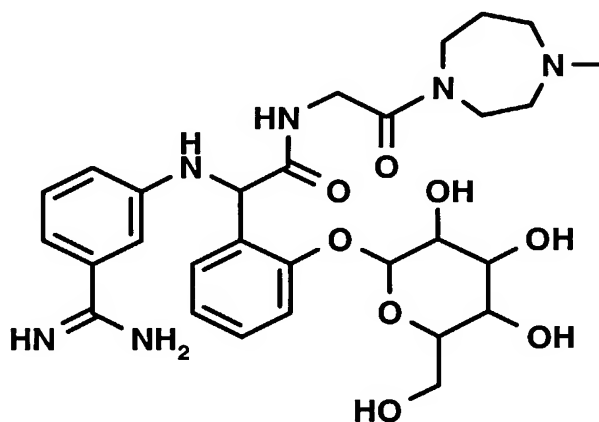
Synthese von 3-Amino-4-hydroxybenzamidin-dihydrochlorid:

3-Amino-4-hydroxybenzamidin-dihydrochlorid ist in zwei
 Stufen aus kommerziell erhältlichem 4-Hydroxy-3-nitro-
 15 benzonitril darstellbar. Dazu werden 3.3 g (20 mmol)
 4-Hydroxy-3-nitro-benzonitril in 80 ml trockenem Chloroform
 gelöst und unter Eiskühlung mit 40 ml einer gesättigten
 Lösung von HCl in Methanol versetzt. Nach 24 Stunden wird
 die weisse Suspension abfiltriert und der erhaltene
 20 Imidoether getrocknet. Dieser wird mit 60 ml einer 2 N
 Lösung von Ammoniak in Methanol behandelt und für 5 Stunden
 unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird erneut ein
 Niederschlag abfiltriert, der in 2 N HCl-Lösung in Methanol
 gelöst wird und danach vom Lösungsmittel befreit wird. Das
 25 erhaltene Hydrochlorid des 4-Hydroxy-3-nitrobenzamidins
 (3.3 g, Ausbeute 76%) wird in 150 ml Methanol gelöst, mit

330 mg Palladium auf Aktivkohle versetzt und unter einer Atmosphäre aus Wasserstoffgas 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird vom Lösungsmittel befreit und der erhaltene Rückstand nochmals
5 in einer 2 N Lösung von HCl in Methanol gelöst. Nach dem Trocknen werden 2.5 g des Dihydrochlorids von 3-Amino-4-hydroxybenzamidin erhalten, welches direkt für weitere Synthesen verwendet werden kann.

10 $C_7H_9N_3O$ (151.17)
MS (ESI): 152 [M+H]

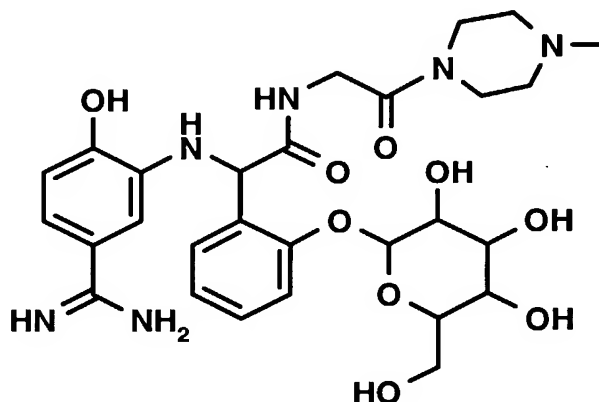
Beispiel 4: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-(4-methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid
15



Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1, als
20 Startmaterialien wurden 3-Aminobenzamidin-dihydrochlorid und 2-Isocyano-1-(4-methyl-[1,4]-diazepan-1-yl)-ethanon verwendet. Für das Isonitril wurde als Aminkomponente 1-Methyl-[1,4]diazepan verwendet.

25 $C_{29}H_{40}N_6O_8$ (600.68)
MS (ESI): 601.2 [M+H]

Beispiel 5: 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenylamino)-N-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

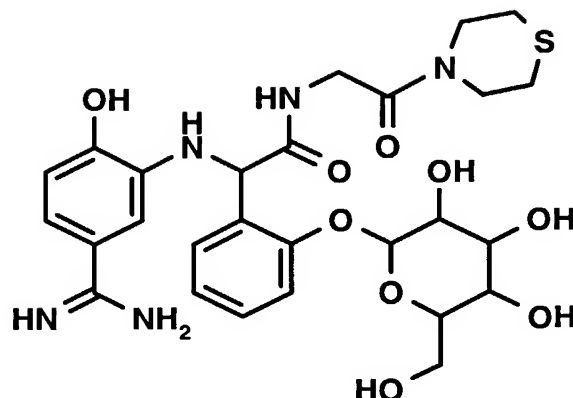


Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1, als Startmaterialien wurden 3-Aminobenzamidin-dihydrochlorid und 2-Isocyano-1-(4-methylpiperazin-1-yl)-ethanon verwendet. Für das Isonitril wurde als Aminkomponente N-Methylpiperazin verwendet.

$C_{28}H_{38}N_6O_9$ (602.65)
MS (ESI): 603 [M+H]

Beispiel 6: 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenylamino)-N-(2-oxo-2-thiomorpholin-4-yl-ethyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

19



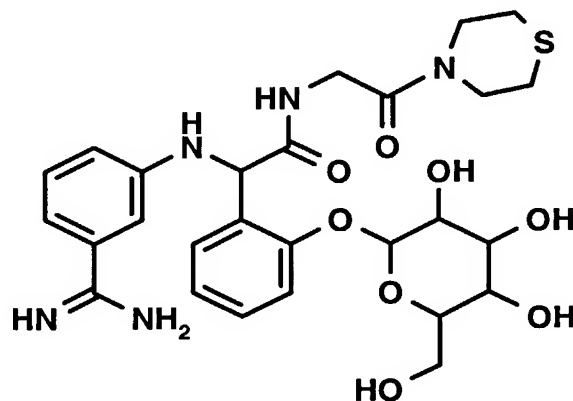
Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1, als
 Startmaterialien wurde 4-Hydroxy-3-aminobenzamidin-
 5 dihydrochlorid und 2-Isocyano-1-thiomorpholin-4-yl-ethanon
 verwendet. Für das Isonitril wurde als Aminkomponente
 Thiomorpholin verwendet.

$C_{27}H_{35}N_5O_9S$ (605.67)

10 MS (ESI): 606 [M+H]

Beispiel 7: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-(2-oxo-2-
 thiomorpholin-4-yl-ethyl)-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-
 hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid

15



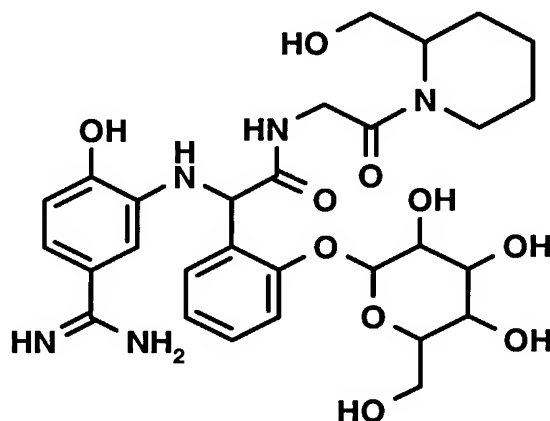
Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1, als
 Startmaterialien wurde 3-Aminobenzamidin-dihydrochlorid und

2-Isocyano-1-thiomorpholin-4-yl-ethanon verwendet. Für das Isonitril wurde als Aminkomponente Thiomorpholin verwendet.

$C_{27}H_{35}N_5O_8S$ (589.67)

5 MS (ESI): 590 [M+H]

Beispiel 8: 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenylamino)-N-[2-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid
10

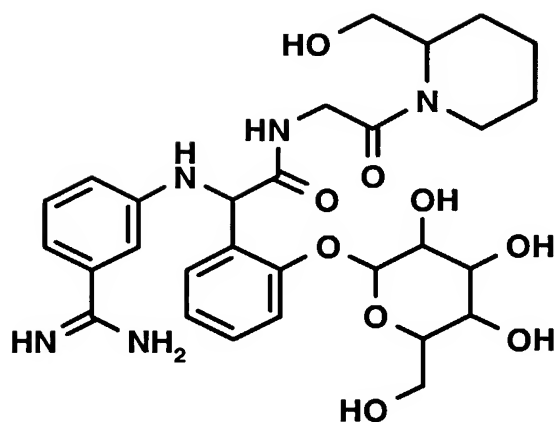


Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1, als
15 Startmaterialien wurde 4-Hydroxy-3-aminobenzamidin-dihydrochlorid und 1-(2-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-2-isocyano-ethanon verwendet. Für das Isonitril wurde als Aminkomponente Piperidin-2-yl-methanol verwendet.

20 $C_{29}H_{39}N_5O_{10}$ (617.66)

MS (ESI): 618 [M+H]

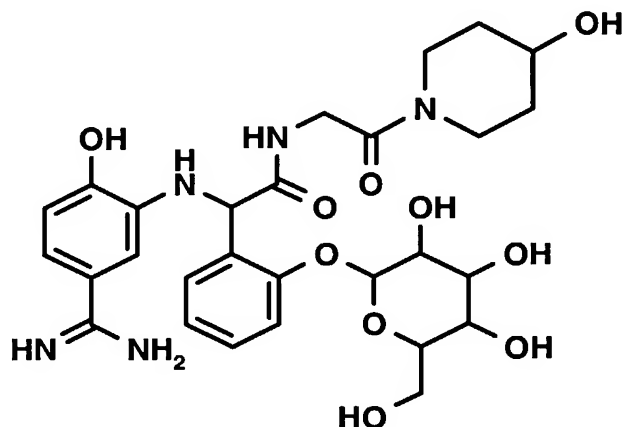
Beispiel 9: 2-(3-Carbamimidoyl-phenylamino)-N-[2-(2-hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-[2-(3,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-phenyl]-acetamid
25



Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1, als
 5 Startmaterialien wurde 3-Aminobenzamidin-dihydrochlorid und
 1-(2-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl)-2-isocyano-ethanon
 verwendet. Für das Isonitril wurde als Aminkomponente
 Piperidin-2-yl-methanol verwendet.

10 $C_{29}H_{39}N_5O_9$ (601.66)
 MS (ESI): 602 [M+H]

Beispiel 10: 2-(5-Carbamimidoyl-2-hydroxy-phenylamino)-N-
 [2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-[2-(3,4,5-
 15 trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-2-yloxy)-
 phenyl]-acetamid



Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 1, als
Startmaterialien wurde 4-Hydroxy-3-aminobenzamidin-
dihydrochlorid und 1-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)-2-isocyano-
5 ethanon verwendet. Für das Isonitril wurde als
Aminkomponente Piperidin-4-ol verwendet.

$C_{28}H_{37}N_5O_{10}$ (603.63)

MS (ESI): 604 [M+H]

10

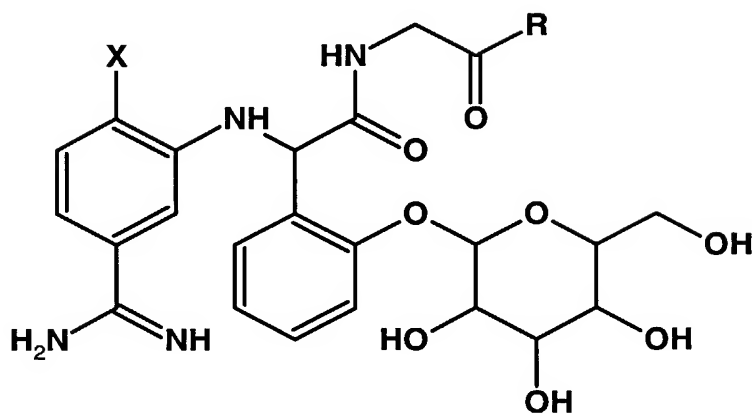
Die Bestimmungen der Inhibierungswirkung gegenüber Faktor
Xa-Aktivität wurden nach dem in WO0216312 beschriebenen
Verfahren durchgeführt.

15

Der IC_{50} Wert der in Beispiel 1 genannten Verbindung liegt
im Bereich von 0.1 nM bis 10 nM. Die IC_{50} Werte der in den
Beispielen 2 bis 10 genannten Verbindungen liegen im
Bereich von 0.1 nM bis 1 μ M.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I):



(I)

worin

- 10 X ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine C₁, C₂, C₃ oder C₄-Alkyloxygruppe oder ein Fluoratom ist und

- 15 R ein gegebenenfalls substituierter Heterocycloalkylrest mit 5, 6 oder 7 Ringatomen ist,

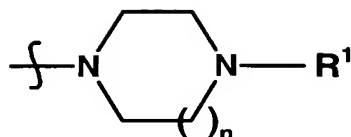
oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

20

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei X ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe ist.

- 25 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei R eine Gruppe der Formel

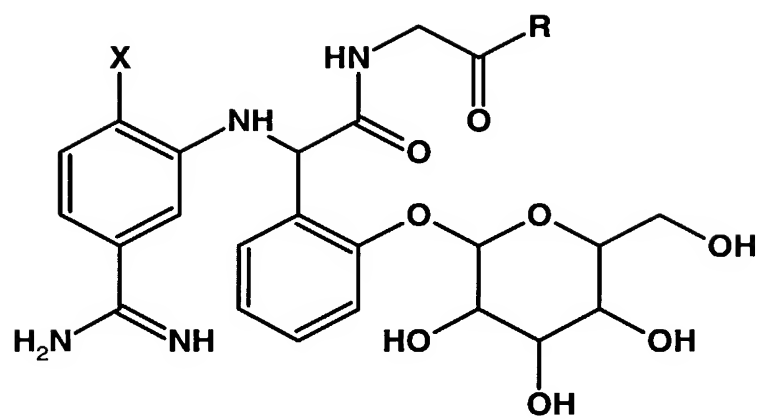
24



ist, wobei n gleich 0, 1 oder 2 ist und R¹ eine C₁, C₂, C₃ oder C₄ Alkylgruppe ist.

- 5 4. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei R eine cyclische Gruppe der Formel $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$ ist.
5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Stereochemie der 3,4,5-Trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydropyran-2-yloxy-Gruppe der von β -D-Glucose
10 entspricht.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die (S)-Konfiguration an der Phenylglycineinheit
15 aufweisen.
7. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzen enthalten.
- 20 8. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Hemmung von Faktor Xa.
- 25 9. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Behandlung und/oder Vorbeugung von thromboembolischen Erkrankungen, arterieller Restenose, Blutvergiftung, Krebs, akuten Entzündungen, oder
30 sonstigen Erkrankungen, die durch Faktor Xa-Aktivität vermittelt werden.

10. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zum Einsatz in der Gefäßchirurgie.



(I)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/007867

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07H15/203 A61K31/706 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07H A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/16313 A (GENENTECH, INC) 28 February 2002 (2002-02-28) cited in the application page 4, line 20 - page 7, line 25; examples 1-52	1-10
A	WO 03/064378 A (MORPHOCHEM AKTIENGESELLSCHAFT FUER KOMBINATORISCHE; ECKL, ROBERT; SCHA) 7 August 2003 (2003-08-07) page 4, line 16 - page 6, line 24	1-10

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 November 2005

Date of mailing of the international search report

18/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uselli, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 8-10 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/007867

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0216313	A	28-02-2002	AU 8654201 A	04-03-2002
			CA 2419580 A1	28-02-2002
			EP 1330430 A2	30-07-2003
			JP 2004530632 T	07-10-2004
<hr/>				
WO 03064378	A	07-08-2003	CA 2473164 A1	07-08-2003
			DE 10204072 A1	14-08-2003
			EP 1470104 A2	27-10-2004
			JP 2005516062 T	02-06-2005
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/007867

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07H15/203 A61K31/706 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07H A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/16313 A (GENENTECH, INC) 28. Februar 2002 (2002-02-28) in der Anmeldung erwähnt Seite 4, Zeile 20 - Seite 7, Zeile 25; Beispiele 1-52	1-10
A	WO 03/064378 A (MORPHOCHEM AKTIENGESELLSCHAFT FUER KOMBINATORISCHE; ECKL, ROBERT; SCHA) 7. August 2003 (2003-08-07) Seite 4, Zeile 16 - Seite 6, Zeile 24	1-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. November 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/11/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Uselli, A

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 8-10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/007867

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0216313	A	28-02-2002	AU	8654201 A		04-03-2002
			CA	2419580 A1		28-02-2002
			EP	1330430 A2		30-07-2003
			JP	2004530632 T		07-10-2004

WO 03064378	A	07-08-2003	CA	2473164 A1		07-08-2003
			DE	10204072 A1		14-08-2003
			EP	1470104 A2		27-10-2004
			JP	2005516062 T		02-06-2005
